UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1934-1935

N° 76

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA CHOLESTOROLÉMIE DANS LES NÉPHRITES

Thèse pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 19 Décembre 1934

PAR

Guy-Louis-Marcel LATOUCHE

Elève du Service de Santé de la Marine.
Né le 3 octobre 1910, à Lorient (Morbihan)

Examinateurs de la Thèse

MM. MAURIAC, professeur ..... *Président.*
CREYX, professeur ..... *Juges*
DAMADE, agregé ..... *Juges*
DELMAS-MARSALET, agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX
Imprimerie J. BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1934

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1934-1935

N° 76

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA CHOLESTOROLÉMIE DANS LES NÉPHRITES

Thèse pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 19 Décembre 1934

PAR

Guy-Louis-Marcel LATOUCHE

Elève du Service de Santé de la Marine.
Né le 3 octobre 1910, à Lorient (Morbihan)

Examinateurs de la Thèse

MM. MAURIAC, professeur ..... *Président.*
GREYX, professeur ..... *Juges*
DAMADE, agregé ..... *Juges*
DELMAS-MARSALET, agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX
Imprimerie J. BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue
—
1934

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen ..... M. MAURIAC
Assesseur ..... M. GUYOT
Doyen honoraire ..... M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH
RIVIÈRE, BARTHE, DENIGES, SELLIER, BEILLE, CASSAET, CHAVANNAZ, PACHON

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC. DUPÉRIÉ	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ROCHER
Clinique chirurgicale	BEGOUIN.	Clinique médicale des maladies des enfants	CRUCHET
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Chimie biologique et médicale	DELAUNAY
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Physique médicale et pharmaceutique	SIGALAS.
Clinique d'accouchements.	ANDERODIAS.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN
Anatomie pathologique et microscopie clinique	SABRAZES.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	PETGES.
Anatomie	VILLEMIN.	Clin. des mal. des voies urinaires	DUVERGEY
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	ABADIE
Hygiène	LEURET.	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Médecine légale et déontologie	LANDE	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale	RÉCHOU	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX
Chimie	CHELLE.	Clinique dentaire	CAVALIE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.		
Pharmacie	DUPOUY.		
Zoologie et parasitologie	MANDOUL.		
Médecine expérimentale	AUBERTIN.		
Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES		

LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales).
PAPIN (Chirurgie générale). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM
Anatomie	DUBECQ.	Chirurgie générale	CHARRIER. LOUBAT.
Anatomie	DUFOUR.	Obstétrique	RIVIERE.
Physiologie	FABRE.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX
Médecine générale	DAMADE. PIECHAUD. DELMAS-MARSALET. DE GRAILLY FONTAN	Oto-Rhino-Laryngologie	DESPONS
		Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
		Physique médicale	WANGERMEZ
		Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Physiologie	FABRE	Ophtalmologie	CABANNES (en congé
Médecine opératoire	PAPIN	Puériculture	FAUGERE.
Accouchements	PERY.	Pharmacie chimique	VITTE
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes ..... MM. N

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PÈRE — A MA MÈRE

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A MES MAITRES DE LA FACULTE

DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MES PROFESSEURS

DE L'ECOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTE

DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

A Monsieur le Docteur F. J. TRAISSAC

CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE
CROIX DE GUERRE T. O. E. (MAROC)

A MES JUGES

A Monsieur le Médecin Général CAZAMIAN

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A Monsieur le Médecin en chef BRUN

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURIAC

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE BORDEAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui nous a fait le grand honneur de présider cette thèse.

Nous lui présentons ce modeste travail, faible gage de notre respectueuse admiration et de notre profonde gratitude.

AVANT-PROPOS

Avant de commencer ce travail, nous tenons à témoigner notre reconnaissance à tous ceux qui nous ont aidé dans sa réalisation : à M. le professeur Mauriac qui nous a permis de travailler dans son laboratoire de clinique médicale et nous a fait l'honneur de s'intéresser à nos recherches, à M. le Dr Traissac qui nous a suggéré cette thèse et nous a constamment apporté l'appui de ses conseils.

Enfin que Mlle Gravereau et les internes en pharmacie du laboratoire de clinique médicale trouvent ici l'expression de notre vive gratitude.

INTRODUCTION

C'est Boudet qui, en 1833, a le premier montré l'existence normale de la cholestérine dans le sang. Après lui de nombreux auteurs Becquerel et Rodier, Flint, Soxchlet, Pflüger, Schultze, etc., cherchèrent surtout des méthodes pour la doser.

En 1913, Grigaut qui, avec Chauffard, avait particulièrement étudié cette substance, signala dans sa thèse une méthode simple et rapide de dosage, utilisable en clinique, ce qui a permis depuis d'acquérir d'importants résultats.

Peu de faits, en biologie, ont, semble-t-il, autant attiré l'attention des médecins et des physiologistes : nombreuses ont été les publications à la suite des travaux de Chauffard et de son école. Malgré le nombre important des recherches faites, soit pour découvrir son métabolisme, soit pour définir son rôle biologique, la question du cholestérol reste encore très obscure et sur bien des points l'accord est loin d'exister entre les différents auteurs qui s'en sont préoccupés.

Les travaux portant sur les modifications du taux de la cholestérinémie ont montré que c'était avec les états toxi-infectieux et les affections hépatiques, au cours des maladies rénales que les variations en étaient les plus grandes.

L'école bordelaise avec le professeur Mauriac, Aubel, Broustet Servantie et F.-J. Traissac a particulièrement étudié l'hypercholestérinémie des néphrites non seulement en clinique mais aussi expérimentalement chez des animaux intoxiqués par le nitrate d'urane.

Dans le but d'apporter un complément à l'étude des variations de la cholestérinémie dans les néphrites nous avons,

sur les conseils du Dr F.-J. Traissac, recherché les modifications que pouvaient causer l'intoxication par la toxine diphtérique chez le lapin en état de néphrite chronique expérimentale par le nitrate d'urane.

Avant d'exposer les quelques recherches que nous avons faites dans le laboratoire de clinique médicale du professeur Mauriac il nous a paru intéressant de rappeler dans la première partie de ce travail, les notions acquises jusqu'à présent sur le métabolisme de la cholestérine.

Dans la seconde partie nous étudions rapidement les modifications de la cholestérinémie au cours du mal de Bright. La troisième partie porte sur les variations de la cholestérine chez les animaux en état de néphrite chronique expérimentale. Au cours de ce chapitre nous exposerons les résultats que nous avons obtenus.

Il va de soi que nous ne pouvons songer à analyser tous les travaux qui, depuis une trentaine d'années, ont été publiés sur la question du cholestérol. Nous avons surtout cherché à réunir dans ce travail les principales recherches qui ont été faites sur la cholestérolémie dans les néphrites et particulièrement celles de l'école bordelaise sur la cholestérolémie dans la néphrite expérimentale.

CHAPITRE PREMIER

METABOLISME DU CHOLESTEROL

L'origine de la cholestérine, l'existence, le fonctionnement de centres régulateurs de son métabolisme et son élimination constituent un problème dont beaucoup d'éléments sont encore peu connus et dont la connaissance permettrait de comprendre bien des faits cliniques.

Origine de la cholestérine.

Les auteurs admettent en général une double source au cholestérol de l'organisme : exogène ou alimentaire et endogène ou synthétique.

1° **Origine exogène**. — L'apport alimentaire de cholestérine se fait soit par la cholestérine contenue dans les tissus animaux, soit par les végétaux et leur phytostérine.

Cette origine, importante, a été vérifiée par de nombreuses expériences.

Des dosages faits sur le chyle recueilli par fistule du canal thoracique ont montré l'augmentation du taux du cholestérol après qui on en eut fait ingérer à l'animal (Ciani-Mueller).

Chauffard, Beumer, Leupold, Rosenthal et Patzke ont montré que l'administration d'un régime pauvre en cholestérine, pendant un certain temps, est suivi d'un abaissement du taux de la cholestérinémie, tandis qu'un repas riche en cholestérine entraîne de l'hypercholestérinémie (Ashoff-Anitschov).

La phytostérine est aussi capable de produire de semblables modifications de la cholestérinémie (Gardner).

Grigaut, puis Rouzaud et Cabanis ont trouvé que cette hypercholestérinémie alimentaire consécutive a un régime riche en cholestérol n'est pas constante et peut même manquer.

En tous cas la cholestérine alimentaire semble bien indépendante de l'absorption car une simple injection d'acide chlorhydrique dans le duodénum suffit à la déclancher. (Abelous et Soula). Dans l'acte digestif l'hypercholestérolémie consécutive à l'évacuation de l'estomac est précoce, celle liée aux phénomènes d'absorption est plus tardive.

Enfin il semble qu'il existe une certaine spécificité au point de vue de l'absorption. R. Schonheimer a trouvé que chez le lapin, les phytostérines sont traitées comme des substances étrangères et éliminées, au contraire la cholestérine qu'on peut leur faire prendre est absorbée et peut se retrouver sous forme de dépôts au niveau de l'aorte.

2° Origine endogène. — L'origine du cholestérol alimentaire est d'ailleurs peu considérable; pour un sujet soumis à un régime normal, Hueck l'évalue à environ 1 gramme par jour.

L'organisme peut-il faire la synthèse du cholestérol. Cette question est encore controversée et les résultats des expériences faites pour éclairer ce problème sont contradictoires.

Linossier signalait qu'une substance aussi importante à la vie du protoplasme ne devait pas provenir uniquement de l'alimentation.

Le fait de trouver chez le poussin et dans l'œuf, puis chez le jeune poulet et le poulet adulte la même teneur en cholestérine avaient amené Ellis, Gardner, Lander à nier la possibilité de cette origine.

Beaucoup d'auteurs admettent cependant cette synthèse avec des raisons semble-t-il sérieuses.

Mac Collum, Halpin et Dresde ont vu que des poules soumises à un régime sans lipoïdes pondaient des œufs contenant une proportion normale de cholestérine. De même chez des animaux dont l'alimentation est exempte de cholestérine, l'élimination fécale en reste importante (Dezani) ce que Wacker et Beck ont confirmé en montrant que la quantité de cholestérine éliminée par l'intestin est souvent supérieure à celle ingérée.

La constance de la cholestérolémie pendant le jeûne à apporté aussi des arguments en faveur de la réalité d'une origine endogène.

Beaucoup de ces faits peuvent s'expliquer par une simple mobilisation du cholestérol mis en réserve, aussi certains auteurs prétendent-ils trouver des faits plus démonstratifs dans la cholestérogénèse d'organes isolés soumis à des circulations artificielles, ou de tissus en digestion aseptique (Reicher, Abelous, Soula, Artom). Pour intéressantes que soient ces expériences, il ne faut pas oublier que dans ces conditions les organes sont loin d'être dans les conditions biologiques normales.

Il semble bien cependant qu'on doive admettre la possibilité de cette origine.

La mesure quantitative dans laquelle se ferait cette synthèse est mal définie. Pour Beumer et Lehmann, le cholestérol élaboré serait chez le jeune chien trente fois supérieur à celui de l'apport alimentaire.

Il convient de remarquer que si l'on admet l'origine endogène du cholestérol, les substances à partir desquelles l'organisme le fabrique ne sont pas encore précisées. D'expériences montrant l'accroissement de la cholestérinogénèse après alimentation par des graisses neutres, on a voulu expliquer cette synthèse aux dépens des graisses ou de leurs produits de dédoublement.

Artom pense que rien ne permet une telle conclusion.

Pour Peters et Van Slyke : « Peu de choses appuyent ces dires, sauf le fait observé par Knudson : après ingestion de graisses, le rapport des éthers du cholestérol éthérifié au cholestérol libre augmente dans le sang. Ceci pourrait indiquer

que le cholestérol comme les lipides agit comme un convoyeur de l'acide gras. »

Flint en 1862 pensait qu'il provenait de la désintégration des cellules nerveuses, Marcel Labbé et Bezançon de la destruction des leucocytes. Pour ce dernier cas, Grigaut à montré que dans des leucémies, l'élévation du cholestérol n'était pas parallèle à l'intensité de la leucolyse comme il serait logique que cela soit.

Pour Abelous, Soula et Bugnard une source importante du cholestérol serait la reprise par le liquide circulant du cholestérol provenant de la désintégration des cellules vieillies et particulièrement des globules rouges.

A l'appui de cette théorie V. de Lavergne et Kissel ont montré que *in vitro*, l'hémolyse microbienne ou toxinienne est suivie d'un enrichissement du milieu en cholestérol qui est proportionnel à l'intensité de l'hémolyse. Plus récemment ces mêmes auteurs ont attribué à la lyse des hématies, l'hypercholestérinémie du début des infections par microbes hémolytiques.

On comprend dans ces conditions, comme nous le verrons bientôt, l'importance du rôle joué par le système réticulo-endothélial et particulièrement par la rate dans le métabolisme du cholestérol.

Centres du métabolisme de la cholestérine

Peut-être encore plus que dans les recherches précédentes, les travaux qui ont eu pour but de situer le métabolisme de la cholestérine ont abouti à des résultats non concordants. Parmi les organes sur lesquelles se sont portés l'attention des chercheurs et auxquels on attribue une fonction il faut citer : les capsules surrénales, les corps jaunes, le foie, le corps thyroïde, le poumon, la rate et le système réticulo-endothélial, le pancréas, les testicules, les ovaires et les para-thyroïdes.

Les capsules surrénales. — La richesse en cholestérine des cellules de la zone corticale des capsules surrénales a fait particulièrement étudier leur rôle dans la cholestérinogénèse

mais les auteurs ont interprété différemment le sens de l'activité de ces glandes et plusieurs théories ont été soutenues. Pour Ashoff, Landau, Mac Nee, elles ne seraient qu'un lieu de dépôt quand la cholestérine est en excès dans le sang. L'extirpation des deux surrénales est suivie d'une hypercholestérinémie qui, lorsqu'on ne fait que des ablations partielles, est proportionnelle à la quantité de glande enlevée.

Asdroff-Gardner et Lander, Sternberg, s'appuyent sur le fait de la surcharge cholestérinique des surrénales après absorption prolongée de cette substance pour en faire aussi des lieux d'emmagasinement. Cet argument n'est pas d'ailleurs irréfutable car J. H. Page et W. Menschike ont montré, en faisant ingérer du cholestérol à des lapins, qu'il se déposait dans tous les organes sauf dans le cerveau. Pour Chauffard, Laroche et Grigaut, la surrénale est un foyer de formation de la cholestérine et un centre de régulation de la cholestérinémie. Ce qui le leur fait particulièrement penser ce sont les variations de leur teneur en cholestérine au cours des états pathologiques et surtout la coexistence de l'augmentation locale de cholestérine et d'une hypercholestérinémie dans les maladies qui s'accompagnent d'un fonctionnement exagéré de la glande.

G. Maranon, dans des cas de maladie d'Addison, signale une hypocholestérinémie notable que des extraits surrénaux auraient améliorée. Mulon et Porak en font également un centre de cholestérogénèse après avoir fait des examens chimiques du sang de la veine surrénale et des examens microscopiques du cortex surrénal d'un animal qui avait reçu une injection de dose faible de saponine (travaux de Wacker et Hueck).

Signalons qu'Abelous et Soula se basant sur des expériences de digestion aseptique de fragments de glandes surrénales leur ont attribué un pouvoir cholestérinolytique.

Les corps jaunes. — Comme les surrénales, la richesse des corps jaunes en cholestérine et aussi les variations de la cho-

lestérinémie au cours du cyle menstruel et de l'état perpéral plaident en faveur du rôle important qu'ils doivent jouer dans le cycle de la cholestérine dans l'organisme. Comme précédemment pour les uns ils seraient des réservoirs (Havers Bacmeister), pour les autres des centres cholestérinogènes (Chauffard, Laroche et Grigaut).

Le foie. — Depuis Austin Flint, tous les auteurs sont unanimes à accorder au foie un rôle capital dans le métabolisme du cholestérol.

Pour Chauffard et ses élèves, quoique ce rôle soit difficile à préciser, il serait surtout chargé d'éliminer le cholestérol par la bile et probablement une partie sous forme d'acide cholalique. Toutes les variations de la cholestérinémie seraient sous sa dépendance quand les glandes endocrines et surtout les surrénales ne sont pas en jeu.

Il serait aussi un lieu de dépôt comme l'ont montré Gardner, Lander et Chalatow. St. Malczinski et J. Lankosz étudiant l'action des rayons infrarouges sur des chiens hépatectomisés ont vu qu'ils réagissaient comme des chiens normaux par un accroissement du cholestérol. Si le foie a un rôle de réservoir il n'est pas le seul organe à l'avoir car cette hypercholestérinémie ne peut s'expliquer que par la mibilisation du cholestérol situé dans une autre réserve que le foie.

Gauthier, Abelous et Soula le pensent capable de cholestérogénèse, il jouerait même un rôle tel qu'aucun organe ne pourrait le suppléer. Reicher trouve une élévation de la cholestérine du sang sortant d'un foie soumis à la circulation artificielle de sang saturé de trioléine; la synthèse se serait donc faite à partir de ce dernier corps.

Pour Artom le foie aurait simultanément une double fonction de formation et de destruction du cholestérol.

En tous cas si le foie n'est pas le seul organe capable de fabriquer la cholestérine, ou de la mettre en dépôt, il semble bien qu'il soit le seul capable de l'éliminer.

Le corps thyroïde. — Il semble bien établi que le taux du cholestérol soit régi régulièrement par la thyroïde. On a sou-

vent signalé l'hypocholestérinémie qui existe dans les cas de maladie de Basedov et l'élévation des cholestérol des états d'hypothyroïdie (Parrhon, G. Laroche-Bronstein). Dans la plupart des cas d'hypofonctionnement de la glande le traitement opothérapique a modifié le taux de la cholestérinémie.

Des recherches expérimentales sont venues appuyer ces faits cliniques : Grigaut, C. Parrhon, M. Parrhon-Derevivi, Colombus, Heckscher Werner ont remarqué que la thyroïdectomie totale ou partielle s'accompagnait d'une hypercholestérinémie. Parhon, H. Derevici, Blinov, Trifon, Didry qu'il se produisait une hypocholestérinémie chez les animaux hyperthyroïdises par injection de corps thyroïde ou par injection d'extraits thyroïdiens.

Pour expliquer ces faits Abelous et Soula attribuent à cette glande un pouvoir cholestérinolytique, ce qui n'est pas très démontré. G. Laroche pense peu probable « qu'il y ait des relations aussi étroites entre les lipoïdes et le corps thyroïde que celles qui existent entre eux et les capsules surrénales. La glande agit sur eux par ses hormones qui règlent l'ensemble des combustions de l'organisme. »

Le poumon. — Le rôle du poumon a été révélé par des dosages du sang du cœur droit et du cœur gauche qui ont montré une différence de 0,15 gr. à 0,30 gr. au bénéfice du cœur droit.

Abelous et Soula déduisirent de ce fait qu'au niveau du poumon il se produisait un arrêt du cholestérol et une destruction probablement par oxydation. De nombreux auteurs après eux confirmèrent ce pouvoir cholestérinolytique (Nitzescu, Popescu Inotesti, Cadariu, Rémond, Colombies, Bernardbeig, Roger et Binet).

Des recherches de Bouisset et Soula sur la cholestérinémie au cours de l'asphyxie et de la polypnée ont établi que la diminution de la cholestérine est liée à l'hématose.

Cependant, comme le fait remarquer Bugnard, jamais les analyses chimiques du sang sortant du poumon n'ont pu mettre en évidence les produits de désintégration du cholestérol, de plus la destruction par cette voie serait tellement importante qu'elle nécessiterait des recettes équivalentes, ce

qui ne semble pas être. Aussi remarquant que le plasma veineux entrant dans le poumon est plus riche en cholestérol que le sang artériel qui en sort, Bugnard et Soula pensent qu'il y a pendant la traversée pulmonaire un déplacement du cholestérol de la partie liquide du sang vers les globules. Ce mouvement serait lié aux modifications physico-chimiques du sang et déterminé par l'élévation ou l'abaissement de la tension en CO^2. La fonction respiratoire serait ainsi le principal facteur de la régulation de la cholestérinémie.

La rate et le système réticulo-endothélial. — En 1875, déjà, Ch. Robin écrivait que : « ...des principes que forme la rate et qu'elle verse dans le plasma, la cholestérine semble seule être en excès dans le sang splénique... »

L'importance du rôle que joue la rate dans le métabolisme de la cholestérine déjà senti depuis longtemps a surtout été mis en lumière par Ashoff. L'attention des auteurs, depuis, n'a pas cessé de se porter sur le système réticulo-endothélial; mais si son intervention est bien démontrée, ses modalités sont discutées et l'on ne peut encore savoir s'il a un pouvoir de synthèse ou s'il est simplement un lieu de dépôt de la cholestérine.

L'augmentation du cholestérol des endothéliums de la rate qui accompagne l'hypercholestérinémie alimentaire, son élévation brusque dans le sang après splenectomie l'avait fait considérer comme un organe d'emmagasinement (Sotti et Torri).

J. E. Abelous, Laporte, Argaud lui ont attribué un pouvoir de formation de la cholestérine après avoir remarqué que l'hypercholestérinémie qui succède à l'introduction expérimentale d'acide chlorhydrique dans le duodénum ne se produit plus après splénectomie et qu'il n'y a pas d'augmentation du cholestérol dans les tissus pendant la contraction musculaire chez des animaux à qui l'on a fait subir l'extirpation de la rate.

Remond Colombies et Bernardbeig ont montré que l'exagération de la cholestérinémie digestive peut se faire sans le concours de la rate, et que par conséquent si elle joue un rôle

quelconque dans la cholestérinogénèse, il paraît vicariable à cet égard.

La splénectomie ne change pas non plus la réaction normale du cholestérol sanguin après irradiation par les infrarouges. Malczinski et Lankoz en concluent que cet organe chez le chien n'a aucune influence décisive sur les oscillations de la cholestérolémie. On a aussi cherché par des expériences de blocage du tissu réticulo-endothélial à démontrer sa fonction.

F. Goebel et H. Gnoinski injectent une solution de collargol à 2 % et provoquent ainsi un abaissement du cholestérol. Après splenectomie une injection semblable produit le même effet, maximum au bout de 2 à 3 heures. Pour eux le système réticulo-endothélial serait doué d'un pouvoir de synthèse.

Turcu, par des injections intraveineuses d'encre de Chine, n'obtient que des modifications inconstantes.

P. Lambin et J. Steenhondt ont montré que la stimulation du système réticuloendothélial par de petites doses d'encre de Chine (0,5 cc. d'une sol. à 5 %) intraveineuses ou de caséosan (dose activant l'élimination de rouge Congo) entrave le plus souvent l'hypercholestérinémie alimentaire. Après cessation des injections, il se produit un hypercholestérinémie preuve de la stimulation de la faculté d'emmagasinement du cholestérol.

Il ne faut pas cependant oublier au sujet de ces expériences que J. Firket et S. Comhaire ont démontré que « les divers procédés de blocage employés n'inhibent pas en réalité le système tissulaire étudié et que le blocage comme tel n'est pas possible ». Si l'on admet comme Abelous et Soula que la cholestérine tire une grande partie de son origine des hématies usées, le rôle du système réticulo endothélial s'explique aisément. L'intervention de ce tissu dans la libération du cholestérol des cellules usées rend de plus difficile la démonstration du rôle de la rate en tant qu'organe isolé, car il est indissociable du reste de l'appareil réticulo endothélial.

Enfin la source du cholestérol peut paraître diffuse puisque ce tissu est répandu partout.

On a encore voulu montrer le rôle d'autres organes.

Le pancréas (Parturier) : des recherches d'Artom pour mettre en évidence l'influence endocrine possible de cet organe sur les variations de la cholestérine dans l'organisme, ont donné des résultats indécis.

Les glandes génitales : Parhon et Derevici, G. Werner ont signalé l'accroissement du taux du cholestérol dans le sang d'animaux castrés. Grigaut auparavant n'avait remarqué aucune variation chez des animaux d'abattoir.

Les parathyroïdes : Parhon a trouvé de l'hypercholestérirémie après ablation des parathyroïdes. Colombies, qui a observé aussi une variation dans le même sens lorsque l'extirpation est totale, y voit non la preuve que ce sont des centres de cholestérinolyse mais plutôt un phénomène de défense de l'organisme luttant contre les produits toxiques normalement détruit par ces glandes.

Comment conclure de la fonction de ces divers organes, dans le métabolisme de la cholestérine. Toute conclusion risquerait d'être empreinte de parti pris et il ne faut pas écarter systématiquement les faits semblant mal cadrer avec l'explication projetée pour servir peut-être une idée préconçue.

La valeur constante du sang en cholestérine, a un taux dont la moyenne est comprise entre 1 gr. 50 et 1 gr. 80 chez l'homme, implique l'existence de mécanismes régulateurs, qu'il s'agisse de centres de formation ou de centres de dépôt du cholestérol en excès. Des recherches récentes apportent des indications nouvelles sur le fonctionnement de ces réservoirs.

Mauriac étudiant chez le lapin l'hypercholestérolémie expérimentale constate qu'après une forte impregnation choles térolinique n'amenant que peu de modification de la choles térolémie, des injections de nitrate d'urane semblent mobiliser le cholestérol mis en réserve et en augmentent considérablement le taux dans le sang. Il rapproche ce fait du stockage cellulaire du glucose etudié par Cannon et Soula, et pense qu'il existe des tissus réservoirs du cholestérol en excès et que cer-

taines substances comme le nitrate d'urane le laissent s'écouler dans le sang.

Il reste encore à trouver la situation et le rôle précis de tels centres. Si l'on étudie le mécanisme nerveux qui commanderait des centres et agirait sur la cholestérolémie, bien que son existence soit certaine on constate la même ignorance.

L'excitation des splanchniques qui accroît la sécrétion de l'adrénaline ne modifie pas le taux du cholestérol dans le sang de la veine surrénale (Porak et Quinquaud) ou le fait brusquement mais passagèrement.

Pour Glazer il y aurait des rapports entre l'excitation du système nerveux végétatif et l'hypercholestérinémie.

Goebel étudiant les relations entre le taux du sucre et celui du cholestérol dans le sang note que l'élévation de tonus du sympathique (par injection intraveineuse de sels calcaires, d'adrénaline, vagotomie ou paralysie du parasympathique par l'atropine) entraîne une diminution du taux du cholestérol et une hyperglycémie. Au contraire la prépondérance du vague (injection de sels de potassium, paralysie du sympathique) provoque une hypercholestérinémie associée à une hypoglycémie.

Elimination de la cholestérine.

La cholestérine de l'organisme est éliminée avec tous les excrétas, mais surtout par deux voies principales : la peau et l'intestin.

La peau. — La sueur, la desquamation, la sécrétion sébacée constituent un moyen d'élimination du cholestérol sur lequel Schmidt a attiré l'attention. Pour Hueck, il s'en éliminerait par cette voie chaque jour de 0,108 gr. à 0,216 gr. Le cholestérol serait éliminé en nature, sans transformation.

L'intestin. — Il constitue la voie principale de sortie de la cholestérine qui y arrive par la bile. Les germes intestinaux la transforment en coprostérol. Comme pour leur absorption

Schoenheimer a montré qu'il y aurait une spécificité des stérols dans leur élimination intestinale : un lapin soumis à un régime normal excrète toute la phytostérine par l'intestin tandis que si on lui donne du cholestérol il en absorbe une partie, l'autre est éliminée après transformation en coprostérol. Gardner a établi que toute la cholestérine biliaire n'est pas éliminée; une partie serait absorbée et retournerait au sang par une sorte de circulation entéro-hépatique.

L'élimination de la cholestérine comme telle, dans la bile, ne rendrait compte qu'imparfaitement de la quantité de cette substance éliminée quotidiennement. Il y aurait transformation dans le foie de la cholestérine en acides biliaires (Lifschutz, Grigaut, Chauffard). Cette conception est basée sur la parenté chimique qui existe entre l'acide cholalique et la cholestérine, mais certains auteurs auraient trouvé une augmentation des acides biliaires après ingestion de cholestérol.

Cette transformation est importante car elle montre l'existence d'un déchet notable en cholestérine nécessitant une cholestérogénèse correspondante.

Tanhauser n'y croit pas car l'injection de cholestérol ne modifie pas l'élimination des acides biliaires.

Le métabolisme du cholestérol est donc loin d'être élucidé en bien des points. Si de nombreux résultats sont acquis, ils ne suffisent pas à mettre tout le cycle de la cholestérine en lumière et en quelque point que ce soit les résultats expérimentaux sont encore trop contradictoires pour permettre de conclure avec assez de certitude.

CHAPITRE II

LA CHOLESTEROLEMIE DANS LE MAL DE BRIGHT

Les analyses quantitatives de la cholestérine dans le sang au cours des états pathologiques ont fait l'objet de nombreux travaux. Les recherches de Chauffard, G. Laroche et Grigaut ont établi que les maladies des reins étaient parmi celles qui provoquaient les modifications les plus importantes de la cholestérinémie. Ces auteurs avaient établi deux ordres de faits.

1° Dans les néphrites aiguës, même lorsqu'il y a un degré important de rétention azotée, on n'observe pas de modifications du taux de la cholestérine du sang.

2° Dans les néphrites chroniques, il n'en est pas de même, il existe toujours une hypercholestérinémie qui peut atteindre des valeurs énormes.

Cette élévation de la cholestérinémie dans les néphrites chroniques a été vérifiée ensuite par de nombreux auteurs qui, d'ailleurs, n'ont jamais remarqué de chiffres aussi importants que Chauffard (15 gr. par litre). Les chiffres trouvés quoique supérieurs à la normale n'atteignaient jamais des taux très élevés (Colombies : 3 gr. 50) : parmi les plus forts il faut citer ceux de Gavrila et Bérarieu (4 et 6 gr.) et de Hènes (8 gr.). Presque toujours on fait de cette hypercholestérolémie un élément de pronostic : chez les brightiques ayant une azotémie élevée, la mort serait annoncée par un fléchissement du taux de la cholestérine qu'on observerait que dans les 12 ou 48 heures qui précèdent la fin. L'élévation de la cholestérinémie est au contraire d'un bon pronostic et présagerait la guérison des manifestations pré-urémiques (Ashe et Bruger).

Pour Chauffard et ses élèves l'hypercholestérinémie est en

relation avec la genèse des exsudats de la rétinite brightique. Ce fait n'est pas admis par tous. Mauriac signale qu'expérimentalement chez des lapins néphrétiques et très hypercholes térinémiques, il n'a jamais pu obtenir de rétinite.

On a cherché aussi à établir un rapport entre l'élévation de la cholestérinémie et les grands symptômes de la néphrite chronique.

La rétention chlorurée et le degré des œdèmes étaient pour Chauffard, Laroche et Grigaut, absolument indépendants du taux de la cholestérine. On a remarqué depuis, que dans les syndromes hydropigènes les modifications du cholestérol sanguin sont plus importantes que dans n'importe quel autre type de néphrite. D'où l'idée d'attribuer au cholestérol un rôle dans la pathogénie des œdèmes. Pour Mayer et Schaeffer plus le coefficient lipocytique, c'est-à-dire la proportion $\frac{\text{cholestérol}}{\text{acides gras}}$ s'élève plus, le gel albumine devient capable d'absorber de l'eau. La part qui revient au cholestérol n'est pas encore absolument précisée dans la question de l'imbibition cellulaire.

Pour la rétention azotée, tout au moins, pour ce qui est des chiffres moyens, il semble n'y avoir aucune relation avec le degré de la cholestérinémie. Pour les chiffres élevés, il semblerait qu'il y ait une sorte de balancement entre l'azotémie et la cholestérinémie, une forte rétention azotée s'accompagnant d'un taux faible de cholestérine et inversement (Fléming, Henes, Ashe et Bruger). L'albuminurie paraît être en rapport direct avec la cholestérinémie, mais ce ne serait pas absolu (Gavrila, Widal-Weill). La question de l'hypertension a été beaucoup plus discutée : Richard, Roesch, Sisto, Puceddu, Léoni, tout en admettant leur coexistence, montrent qu'il n'y a aucun rapport de proportionalité entre le degré de l'hypertension et celui de l'hypercholestérinémie.

Chauffard, Laroche et Grigaut ont noté également une élévation de la cholestérine du sang chez des malades ayant de fortes hypertensions. Ils ajoutent avoir toujours trouvé dans la néphrite chronique une augmentation du cholestérol dans la zone corticale de la capsule surrénale et veulent expliquer, par une action hyperépinéphriue, la coexistence

de l'hypertension et de l'hypercolestérinémie. C'est aussi l'avis de Cordier, Bonlud et Colrat qui accordent un rôle prépondérant aux surrénales, dans la genèse de ce symptôme. Ils se demandent si on ne pourrait unifier les phénomènes d'excitation de la médullaire, facteurs d'hypertension et ceux de la corticale, producteurs d'hypercholestérinémie. Pour Heitz et M. Labbé : « Il n'y a pas de relation constante entre le niveau de la pression artérielle et le taux de la cholestérinémie. On peut les trouver associées, mais en ce cas, c'est qu'il y a souvent combinaison avec un autre état pathologique qui s'accompagne normalement d'hypercholestérinémie. » Pour eux il s'agirait même souvent de diabétiques chez lesquels on sait qu'avec ou sans hypertension, il y a une hypercholestérinémie.

Si donc l'hypercholestérinémie est liée aux états brightiques il semble que ses variations ne sont pas parallèles à celles des autres facteurs de la néphrite chronique, exception faite peut être pour la rétention chlorurée, et que son évolution est indépendante de la leur.

CHAPITRE III

LE CHOLESTEROL SANGUIN DANS LA NEPHRITE EXPERIMENTALE

Normalement le taux du cholestérol dans le sang du lapin est d'environ 0 gr. 30 à 0 gr. 40.

Il est très difficile de le faire varier chez l'animal sain. Les modifications du régime, en particulier l'administration de lait, de corps gras par sondage gastrique, l'ingestion de cholestérol, même, l'administration de ce produit par voie sous-cutanée ou intra-musculaire, à des doses importantes, ne provoque qu'une hypercholestérinémie relativement peu élevée et qui cesse dès la suppression du régime.

Anitschkow, Rohrschneider, Tholbete, Firket et S. Comhaire (*Société de Biol.*, 1928, tome XCVII, p. 1441) ont nourri des lapins exclusivement avec du pain beurré et du cholestérol. Au bout d'une quarantaine de jours, la cholestorolémie avait atteint de 4 à 6 grammes.

Il est à remarquer que dans ces expériences une administration aussi importante de lipides constitue à elle seule une intoxication qui n'est pas sans retentir sur l'intégrité du foie de ces animaux.

Kaete Devey (*Arch. of interne médecine*, 1916, XVII, 757) obtient des résultats analogues en injectant directement le cholestérol dans les veines, mais la cholestérolémie n'est pas considérablement augmentée, il semble que la cholestérine se fixe immédiatement au niveau des organes et s'élimine par la bile et les urines.

Alors qu'il est relativement difficile d'augmenter artificiellement le taux du cholestérol de l'animal sain, l'intoxication par le nitrate d'urane suffit seule en dehors de toute modification de régime, pour provoquer une hypercholestérinémie souvent importante.

Weltmann et Biach (*Zeitschr. f. soper Pathol.*, 1913, XIV, p. 367) avaient déjà remarqué ce fait. Ils n'obtiennent d'hypercholestérinémie notable que s'ils associent à l'administration de cholestérol et d'un régime riche en lipides, des injections de nitrate d'urane. Ils interprètent cette observation en montrant que le poison détruit les cellules du foie et du rein, empêche ainsi l'élimination normale du cholestérol qui se dépose au niveau des cellules lyses.

F. J. Traissac dans sa thèse rapporte le résultat des dosages pratiqués chez le lapin au cours d'intoxication aiguë ou prolongée par le nitrate d'urane.

Dans l'intoxication aiguë, le cholestérol augmente précocement et cette augmentation reproduit fidèlement la gravité du mal. Son évolution est dans la grande majorité des cas parallèle à celle de l'urée.

Tableau I.

	Lapin 89-19			Lapin 89-22			Lapin 87-7		
	Doses	Urée	Cholest.	Doses	Urée	Cholest.	Doses	Urée	Cholest.
1	0	0,18	0,33	0	0,23	0,40	0	0,35	0,50
2	0,5	»	»	0,5	»	»	0,5	»	»
3	1	0,77	0,61	0,5	0,46	0,46	1	0,23	0,66
4	1,5	»	»	0,5	»	»	1,5	»	»
5	1,5	0,23	0,68	0,5	0,20	0,45	0	0,61	1,08
6	1,5	»	»	0,5	»	»	0	»	»
7	1,5	1,23	0,74	0,5	2,15	0,48	0	4,03	2,17
8	0	»	»	0	»	»		Mort	
9	1,5	1,60	1,20	0	4,29	0,72			
10	1,5	»	»		Mort				
11	0	3,67	0,90						
12	0	»	»						
13	0	3,07	0,79						
14	0	»	»						
15	0	1,07	0,78						
16	0	0,92	0,43						
17	1,5	»	»						
18	0	0,73	0,71						

Chez les animaux néphrétiques chroniques, le taux du cholestérol est également augmenté et pour un régime végétarien ordinaire, il oscille entre 1 gr. 30 et 1 gr. 50.

Les mêmes constatations ont été faites chez le chien par Géneaud. Chez les animaux néphrétiques chroniques, la moindre modification du régime entraîne des variations excessivement importantes du cholestérol sanguin. Cette hypercholestérinémie semble uniquement en rapport avec l'administration de nitrate d'urane.

Mauriac et Servantie ont bien montré que si l'on soumet des lapins rendus néphrétiques chroniques par la méthode particulière de Aubel et Mauriac, à un régime hypercholestérolémique (15 cm^3 de sol. huileuse de cholestérol à 1 % par gavage gastrique et 5 cm^3 en injection sous-cutanée) le cholestérol peut monter en quelques jours de 1 gr. 10 à 7 gr. 50. Dès que l'on cesse l'administration quotidienne de nitrate d'urane, malgré que l'on continue l'administration du cholestérol, le cholestérol sanguin diminue et il augmente à nouveau si l'on reprend les injections d'urane.

« Il semble, d'ailleurs, que les lapins soumis à une forte imprégnation de cholestérol fixent ce corps dans les tissus; la cholestérolémie ne s'élève, en effet, que modérément. Mais si on injecte l'azotate d'urane, tout se passe comme si ces réserves étaient mobilisées et cette mobilisation se manifeste par l'hypercholestérinémie considérable. D'ailleurs, si chez un même animal, on renouvelle l'expérience, les résultats peuvent être différents : la seule imprégnation cholestérolique produit une hypercholestérolémie, comme si les tissus auxquels est dévolu le rôle fixateur du cholestérol avaient perdu ce pouvoir pexique. » Ainsi dans un organisme normal, le choles térol ingéré en excès est pour la plus grande partie stocké au niveau des cellules tout comme le glucose; phénomène bien étudié par Cannon et Soula. Ce stockage nécessite un pouvoir pexique cellulaire normal. Le nitrate d'urane semble inhiber cette fonction et les cellules frappées par le poison ne pouvant plus jouer leur rôle de mise en réserve momentanée, le cholestérol se retrouve en excès dans le sang.

Au cours de ces hypercholestérolémies provoquées par la

combinaison d'un régime riche en cholestérol et d'injections de nitrate d'urane, Demenier (thèse Bordeaux, 1934) a recherché si les protéines du sérum n'étaient pas influencées par les variations du cholestérol. Mlle Ella Fishberg (*Journ. of Biol. Chemistry*, 1929, 81, p. 205) avait étudié, en dehors de toute intoxication uranique, par les seules saignées répétées chez le lapin, les rapports qu'il pouvait y avoir entre l'élévation du cholestérol et des lipides du sérum et les protéines. Elle note au cours de ses expériences un certain balancement entre l'abaissement des protéines et l'élévation des lipides. Les mêmes faits ont été notés, avec moins de netteté cependant, par Demenier.

C'est alors que celui-ci a recherché si, inversement, l'hypercholestérolémie provoquée par le nitrate d'urane entraînait des modifications des protéines du sérum.

Dans ces conditions, les protéines totales ne subissent que des fluctuations faibles et sans signification précise. Par contre, le rapport sérine-globuline subit des modifications très nettes et la courbe du cholestérol et celle du rapport $\frac{S}{G}$ varient régulièrement en sens inverse.

Cette diminution de la sérine parallèle à l'augmentation du cholestérol peut être interprétée comme une réaction d'équilibre nécessitée par la diminution de la tension osmotique des protéines.

Il était d'un grand intérêt d'étudier quelles sont les possibilités de variation du cholestérol sanguin chez le lapin néphrétique sous l'action de divers produits.

Dans une série d'expérience Mauriac, Broustet et F.-J. Traissac ont montré que l'insuline chez le lapin néphrétique chronique, entraîne une diminution nette du cholestérol sanguin. Cette chute du cholestérol à l'opposé de l'hypoglycémie insulinique est lente à se produire mais persiste beaucoup plus longtemps.

Tout se passe, comme si l'insuline, du fait de ses propriétés métaboliques, parvenait à fixer le cholestérol au niveau des cellules.

Peut-on faire intervenir ainsi dans ce problème du métabolisme du cholestérol les propriétés eupexiques générales de l'insuline ?

Ce problème des variations provoquées du cholestérol chez le lapin néphrétique chronique nous avait personnellement intéressé.

On sait depuis les travaux de A. C. Marie, confirmés ensuite par Leuret et Traissac, que l'administration de toxine diphtérique à des animaux et en particulier au chien entraîne régulièrement une chute progressive du cholestérol, jusqu'à la mort.

Si la dose est calculée de telle façon qu'elle ne soit pas mortelle, on voit le cholestérol remonter après la chute du début et cette augmentation évolue parallèlement à l'amélioration clinique. F.-J. Traissac a montré que le même phénomène se produit à la suite d'une injection d'anatoxine diphtérique.

Nous avons voulu rechercher quelles étaient, dans cet ordre d'expériences les réactions cholestérolémiques des animaux néphrétiques par l'urane.

Recherches personnelles sur les variations du cholestérol du lapin néphrétique chronique à l'urane sous l'influence de l'injection de toxine diphtérique.

Nous avons fait deux séries d'expériences : la première sur des animaux sains, la seconde sur des animaux préparés par des injections répétées de nitrate d'urane.

I. Chez des lapins sains, saignés une première fois pour établir le taux de leur cholestérinémie, nous avons fait une injection sous cutanée de 1 cm^3 de toxine diphtérique diluée au 1 /1000 fournie par l'Institut Pasteur de Bordeaux et mortelle pour le cobaye au 1 /200.

Tous les jours suivants nous avons pratiqué des dosages de leur cholestérol sanguin.

Nous avons fait en sorte de faire les saignées assez peu abondantes pour ne pas apporter par là, un trouble aux variations de la cholestérinémie.

Les dosages ont été fait le jour même de la saignée par la

méthode colorimétrique de Grigaut, les auteurs s'accordant à reconnaître qu'elle donne une approximation suffisante lorsqu'on recherche des valeurs comparatives.

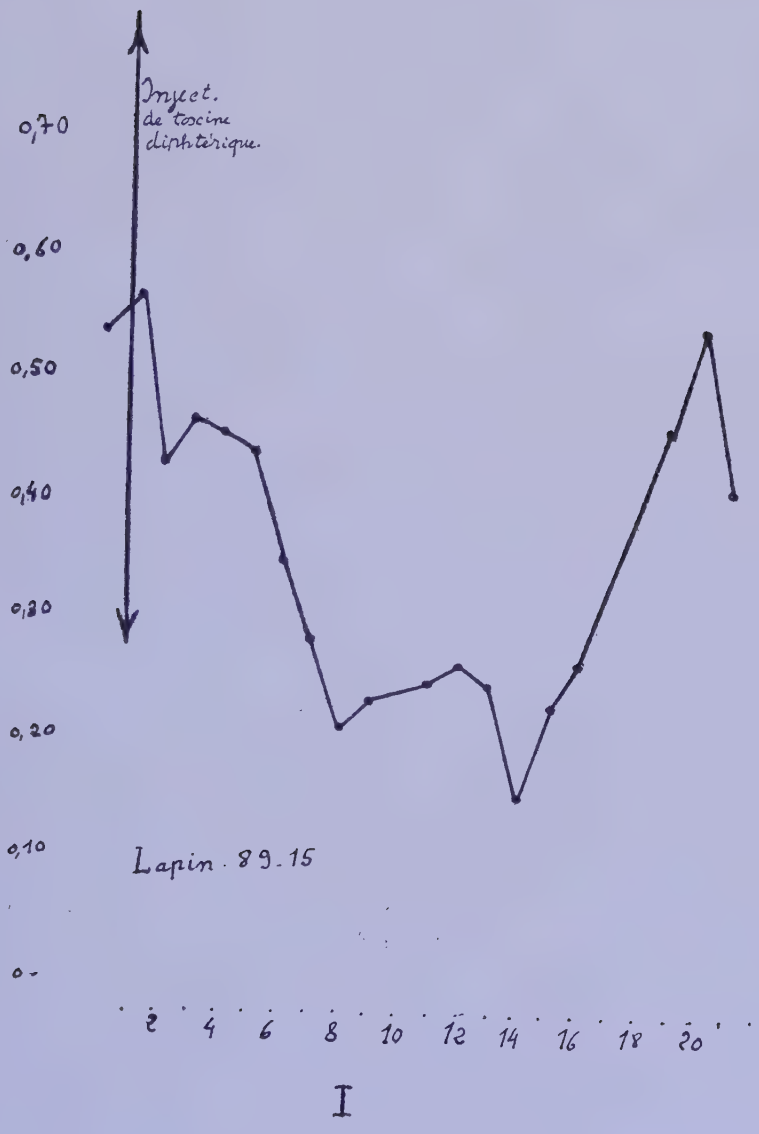
Voici les résultats que nous avons obtenus :

TABLEAU II

	Lapin 89-15	Lapin 89-50	Lapin 89-81
	Cholestérol	Cholestérol	Cholestérol
Avant	0,54	0,50	0,42
	Inj. de toxine dipht.	Toxine diphtérique	0,49
1er jour	0,58	0,47	Toxine diphtérique
2e —	0,42	0,58	0,49
2e —	0,47	0,42	0,35
4e —	0,46	0,45	0,28
5e —	0,44	0,38	0,23
6e —	0,35	0,28	0,24
7e —	0,28	0,42	0,20
8e —	0,22	0,49	0,52
9e —	0,23	0,40	0,75
10e —	0,25	0,57	0,80
11e —	0,27	0,67	0,75
12e —	0,25	0,60	
13e —	0,16		
14e —	0,23		
15e —	0,27		
16e —	0,47		
17e —	0,55		

Chez ces trois lapins, après injection de toxine diphtérique diluée nous avons constaté un abaissement très net du taux de la cholestérinémie, surtout dans le cas du lapin 89-15 où la cholestérine tombe de 0,54 à 0,16.

Ces résultats concordent tout à fait avec ceux qu'ont signalé A. C. Marie, d'une part, Leuret et Traissac, d'autre part.


Inject.
de toxine
diphtérique.
0,70
0,60
0,50
0,40
0,30
0,20
0,10
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
Lapin. 89.15

I

II. Comme précédemment, mais sur des lapins soumis depuis un certain temps à des injections de nitrate d'urane en solution à 7 gr. pour 1000; selon la technique de Mauriac décrite dans la thèse de Traissac, nous avons injecté 1 centimètre cube de la même toxine diphtérique que dans la première série d'expériences.

Le lapin 89-30 avait reçu des injections de nitrate d'urane pendant trois mois et demi avant l'injection de toxine diphtérique.

Lapin 98-23 : avait reçu des injections de nitrate d'urane pendant deux mois et demi.

Lapin 89-60 : a été traité par le nitrate d'urane pendant quatre mois et demi.

Lapins 98-47, 98-50, 98-51 : avaient reçu du nitrate d'urane pendant un mois et demi.

TABLEAU III

	Lapin 89. 30		Lapin 98. 23		Lapin 89. 60	
	Urée	Cholest.	Urée	Cholest.	Urée	Cholest.
	0,26	0,95	0,46	0,15	0,26	0,84
	Inject.	d'urane	Inject.	d'urane	Inject.	d'urane
	0,68	0,58	0,78	0,84	0,66	0,79
	0,25	1,70			0,68	0,69
	0,30	1,50		0,87		
		1,50		0,57		
	0,46	1,30	1,30	0,72	0,93	0,72
	Inject. de toxine		Inject. de toxine		Inject. de toxine	
1er jour		1,42		0,75		0,68
2e jour		1,55	0,83	0,74		0,87
3e jour	0,56	1,50		0,72		0,96
4e jour		1,20		0,72		0,96
5e jour		1,20		0,78		1,04
6e jour	0,30	1,50		0,75	0,56	1,04
7e jour		1,33	2,88	0,55		0,91
8e jour		1,40	3,90	0,47		0,91
9e jour		1,45	Mort			1,03
10e jour	0,30	1,60				0,95
13e jour	0,30	1,60				0,95
16e jour	0,88	1,50			0,68	1,10
	Mort					

	Lapin 98. 47		Lapin 98 50		Lapin 98. 51	
	Urée	Cholest	Urée	Cholest.	Urée	Cholezt.
	0,51	0,62	0,48	0,55	0,40	0,60
	Inject. d'urane		Inject. nit. d'urane		Inject. d'urane	
	1,20	0,35	0,51	1,20	0,56	0,45
		0,33		0,63	0,66	0,70
	0,73	0,40	0,80	0,75		
	Inject. de toxine		Inject. de toxine		Inject. de toxine	
1er jour		0,40		0,85		0,73
2e jour.....		0,47		0,88		0,75
3e jour.....		0,46		0,92		0,60
4e jour.....		0,54		1,25		0,62
5e jour.....		0,57		1,50	0,30	0,58
6e jour.....		0,50		1,50		0,63
7e jour.....	0,40	0,62	0,30	1,24		0,80
8e jour.....		0,83		1,50		1,13
9e jour.....		1,23				

Nous constatons donc chez ces six lapins :

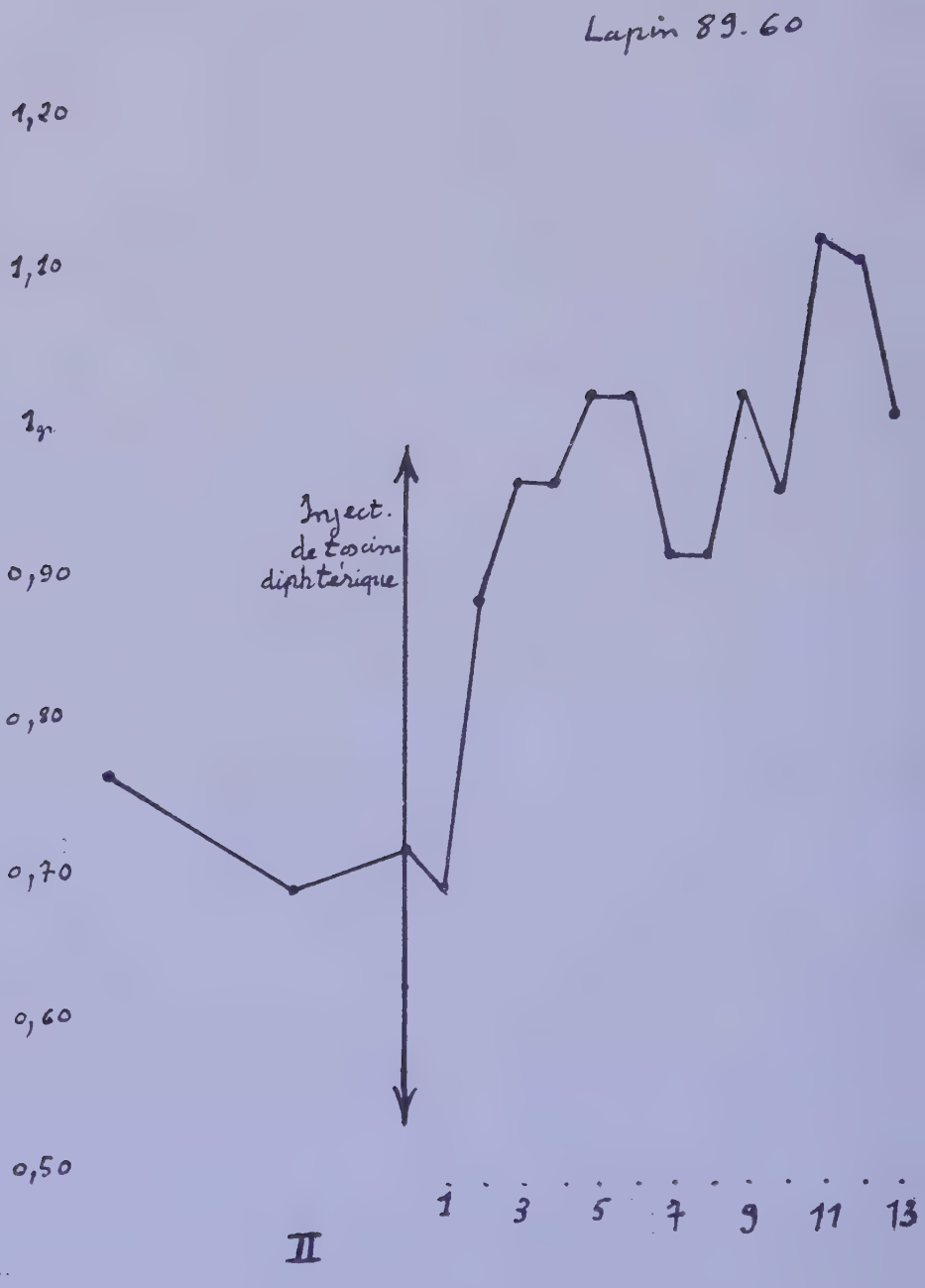
1° Que l'intoxication par le nitrate d'urane produit une augmentation du taux du cholestérol qui s'accroît assez régulièrement. Ceci confirme ce qui a été déjà signalé par Traissac.

2° Que l'injection de 1 cm³ de toxine diphtérique diluée à 1 /1000 qui provoque chez le lapin normal une chute sensible du cholestérol sanguin, reste sans effet chez le lapin soumis à l'intoxication chronique par le nitrate d'urane. Chez certains même, il se produit après l'injection de toxine une hypercholestérinémie notable qui s'accroît régulièrement (lapins : 89-60, 98-47, 98-50).

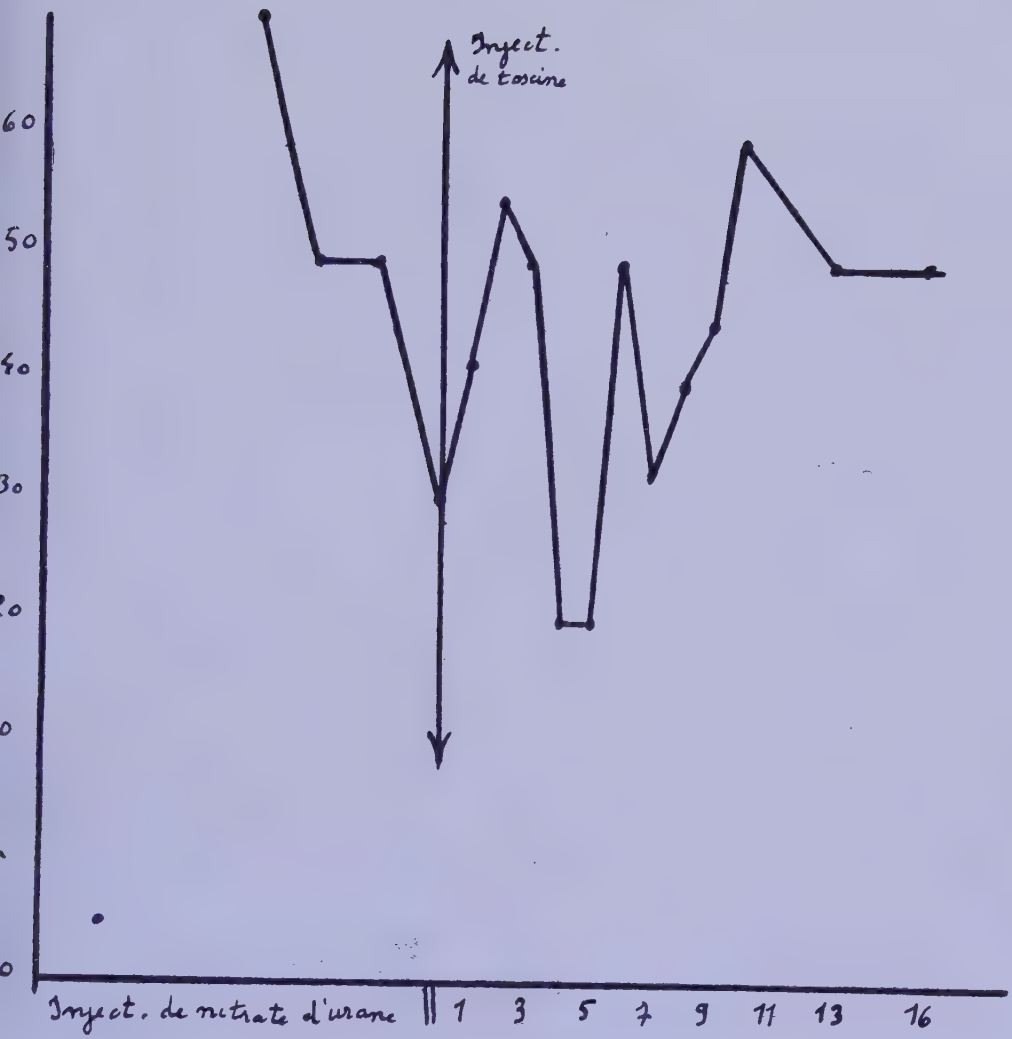
Chez un seulement, lapin 98-23, il y a un abaissement du cholestérol survenant deux jours avant sa mort et coïncidant avec une forte azotémie.

En considérant ces deux groupes d'expériences, on constate, que chez les animaux intoxiqués préalablement par le nitrate d'urane, l'effet de la toxine diphtérique sur le cholestérol est inverse. Comment interpréter ces faits ?

Tout d'abord, comment les différents auteurs qui se sont occupés de la question, ont-ils expliqué l'hypocholestérinémie que la toxine diphtérique provoque chez l'animal normal.


Lapin 89.60
1,20
1,10
1,
0,90
0,80
0,70
0,60
0,50
Inject.
de toxine
diphtérique
1
3
5
7
9
11
13

II



Lapin 89-30

fig. III

touche.

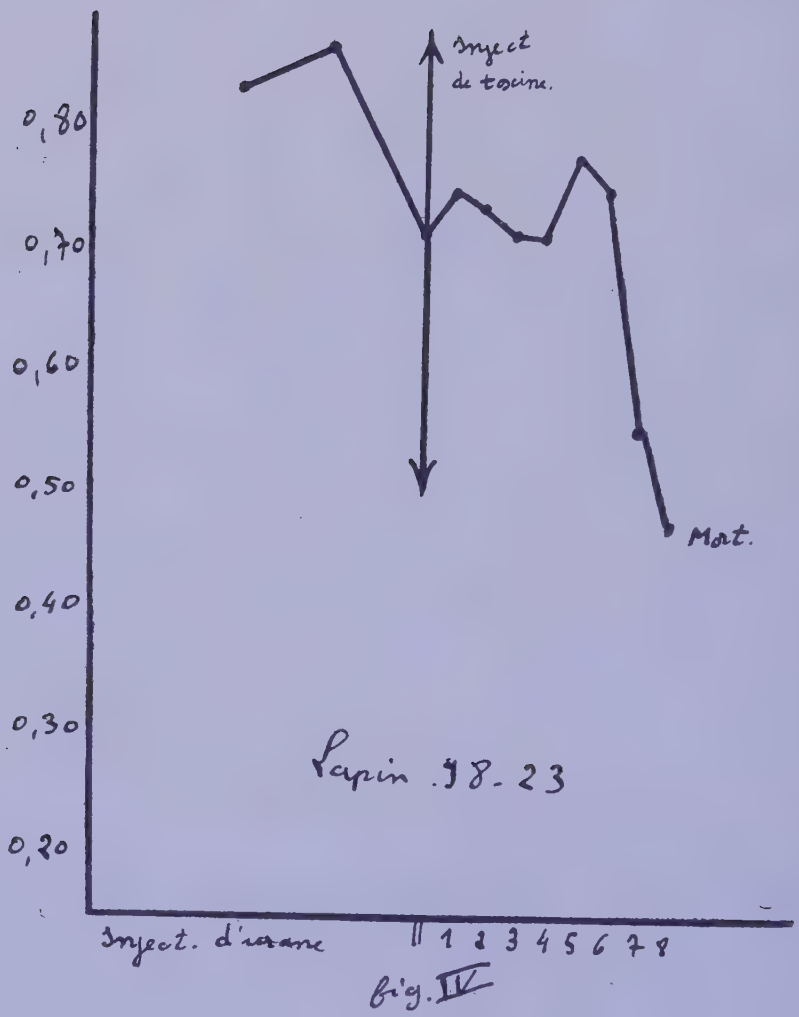
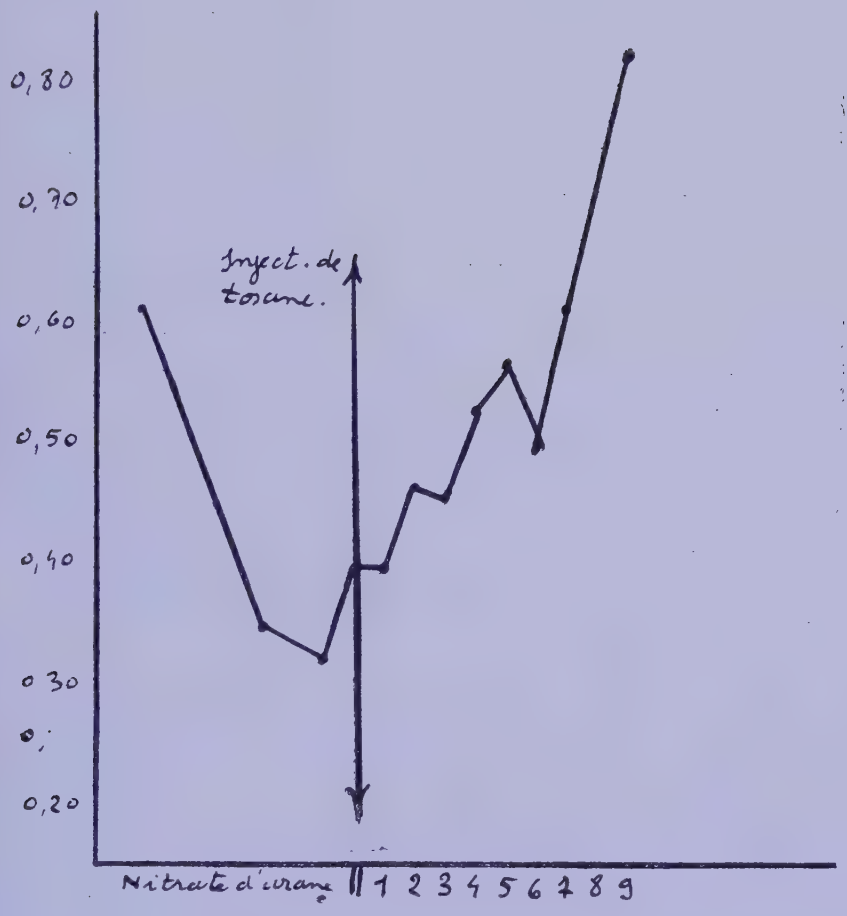

Inject de toxine.
0,80
0,70
0,60
0,50
0,40
0,30
0,20
Mort.
Lapin 98-23
Inject. d'essence
1 2 3 4 5 6 7 8

fig. IV



Lapin 98.47

fig. V

Cette réaction est superposable aux faits cliniques. Lereboullet, David et Donato ont montré que les variations du cholestérol au cours de la diphtérie revêtaient le même type que dans l'intoxication expérimentale. D'ailleurs l'hypocholestérinémie est constante au cours des maladies infectieuses, dont la convalescence au contraire, s'accompagne d'une hypercholestérinémie de réaction.

Leuret et Traissac ont montré que le cholestérol, en clinique comme en expérimentation est suivi dans ses variations par la formule leucocytaire. Si l'on établit un rapport entre les éléments mononucléés et les polynucléés on voit ce rapport suivre parallèlement le taux de la cholestérine, les éléments polynucléés devenant plus nombreux à mesure que les signes d'intoxication s'aggravent. Chute du cholestérol, polynucléose, ne se produisent plus si l'on a eu soin d'injecter préventivement une dose convenable de sérum antidiphtérique. En outre, au cours de l'intoxication, l'injection curatrice de sérum enraye la marche de ces phénomènes.

Toutes ces considérations ont amené les chercheurs à considérer que le cholestérol jouait un rôle dans la défense contre la toxi-infection. On est allé jusqu'à penser qu'il pouvait neutraliser l'action des toxines : toxine tétanique (Vincent, Henri et Cerdoveanu), tuberculine (Gérard et Lemoine), toxine botulique.

Partant de ce principe d'aucuns ont pratiqué dans certaines affections une thérapeutique cholesterinogénétique.

Récemment, de Lavergne et Kissel ont interprété de façon différente les modifications de la cholestérinémie au cours des infections.

Pour eux, l'hypocholestérinémie de la période de début est causée par l'hémolyse, d'ailleurs facteur *in vitro* de cholestérogénèse, à condition que la destruction de l'hématie soit complète.

L'hypocholestérinémie de la période d'état serait le fait de la fièvre, l'élévation du taux du cholestérol de la période de convalescence, serait la conséquence d'une hépatite. Dans les toxi-infections comme la diphtérie, l'hypocholestérinémie serait cependant comme l'admet Lereboullet, un signe d'hy-

poépinéphrie, et peut-être faudrait-il accepter cette même explication pour le cas de l'infection expérimentale du lapin, animal qui ne fait pas de fièvre.

Cette théorie nouvelle n'a pas encore reçu de confirmation. A nous en tenir aux faits, nous nous bornons à constater que les variations du cholestérol au cours des toxi-infections et des intoxications expérimentales paraissent suivre les réactions de l'organisme. Sans prendre obligatoirement une part active dans la défense de l'organisme, la cholestérinémie peut être le témoin des réactions de défense.

Or, que voyons-nous, chez des animaux néphrétiques par l'urane ? La réaction, avons-nous dit est inversée. Faut-il en conclure que l'organisme ne témoigne pas ainsi de ses efforts réactionnels.

Un fait est d'importance, c'est que les lapins néphrétiques ne sont pas tellement sensibles à l'action de la toxine diphtérique ; la mortalité chez eux, ne dépasse pas la proportion habituelle. Ils semblent donc se defendre contre la toxine sans que pour cela, la cholestérinémie évolue avec la courbe habituelle du lapin normal.

Donc nos constatations cadrent mal avec la conception du rôle de défense propre du cholestérol.

Si nous voulons tenter d'interpréter les faits il faut expliquer :

1° Que le cholestérol tend à s'élever ;

2° Qu'il ne suit pas la courbe normale de variation observée chez le lapin sain. Puisque, en forçant le régime des lapins normaux, on n'obtient peu ou pas d'hypercholestérinémie, il semble que l'hypercholestérinémie des néphrétiques soit due davantage à un défaut d'élimination qu'à un excès de formation. Or l'organe principal chargé de l'élimination du cholestérol est sans contredit le foie.

Traissac a particulièrement insisté sur les lésions histologiques et sur les troubles physiologiques de cet organe au cours de l'intoxication par l'urane. Rien d'étonnant, par conséquent que la toxine diphtérique, s'ajoutant à l'action de l'urane augmente la rétention cholestérolée dans le sang. Mais cette explication ne peut complètement satisfaire l'esprit.

En effet, comment cette hypercholestérinémie serait-elle l'apanage du lapin néphrétique, la toxine abaissant au contraire le cholestérol chez le lapin normal. La toxine diphtérique devrait également léser un foie normal.

C'est que, à côté de l'élimination, on doit envisager la fixation et la mobilisation du cholestérol.

L'introduction de toxine diphtérique chez le lapin normal produit une hypocholestérinémie soit en provoquant une élimination exagérée par les urines et la bile, le filtre hépato-rénal étant surpris par l'attaque toxinique ; soit aussi en provoquant un déséquilibre humoral et des modifications cellulaires. Les cellules surtout celles du tissu réticulo endothélial faisant un appel de cholestérol ou pour leur défense ou pour le maintien de leur constance physico-chimique. Chez l'animal néphrétique cette possibilité semble avoir disparu. Outre le fait que l'élimination rénale ne joue plus, le filtre hépato-rénal étant profondément lésé il ne faut pas oublier, que Mauriac a montré que dans l'intoxication uranique, tout se passe comme si les tissus avaient perdu en partie leur pouvoir pexique pour le cholestérol : l'injection de toxine diphtérique exagère encore cette impuissance des tissus qui ne peuvent que lâcher du cholestérol, mais non en retenir sous l'influence de l'intoxication.

Comme nous l'avons signalé plus haut l'insuline semble réveiller momentanément ce pouvoir pexique : c'est l'explication que M. Mauriac fournit quand il cherche la cause de l'abaissement du cholestérol du lapin néphrétique sous l'effet de l'insuline.

CONCLUSIONS

En clinique, on observe, au cours des néphrites, des perturbations du métabolisme du cholestérol : hypercholestérinémie, modification du coefficient lipocytique, etc...

On retrouve les mêmes phénomènes dans l'expérimentation chez le lapin intoxiqué par le nitrate d'urane.

Chez l'animal intoxiqué, on note que :

I. Dans l'intoxication aiguë, le cholestérol augmente parallèlement à l'urée.

II. Dans l'intoxication chronique, l'hypercholestérinémie est constante.

III. L'hypercholestérinémie, difficilement obtenue par des modifications de régime même considérables, est réalisée avec une extrême facilité si l'on intoxique l'animal par le nitrate d'urane, cette hypercholestérinémie, même si l'on continue le régime, cesse avec les injections d'urane.

IV. L'insuline administrée à des lapins néphrétiques hypercholestérinémiques, entraîne momentanément une chute du cholestérol, comme d'ailleurs de l'urée.

V. L'injection de toxine diphtérique qui, chez le lapin normal, amène une chute du cholestérol, ne modifie pas la cholestérolémie du lapin néphrétique.

Il est difficile d'apporter à cet ensemble de faits une explication simple. D'ailleurs, comme le répète M. le profes-

seur Mauriac : « Rien n'est simple en biologie ». On en est donc réduit aux hypothèses.

Il semble qu'à côté d'un défaut d'élimination du cholestérol par un foie insuffisant, comme il l'est toujours dans la néphrite, il faut envisager un trouble de la mobilisation et de la fixation du cholestérol dans les cellules, ainsi qu'une perturbation de l'équilibre physico-chimique humoral qui nécessite un balancement entre ses constituants, comme on a pu l'observer entre le cholestérol et le rapport sérine-globuline.

Vu :
Le Doyen,
Pierre MAURIAC.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
Pierre MAURIAC

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 11 décembre 1934.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

Abelous (J. E.). — « La fonction cholestérinogénique de la rate », *Archives internationales de Physiologie*, 1921, t. XVIII, p. 12.

Abelous (J. E.) et **Soula** (L. C.). — « Fonction cholestérinogénique de la rate », *Comptes rendus Société Biologie*, 17 avril 1920, t. LXXXIII, p. 455.

— « Sur la formation de la cholestérine dans la pulpe splénique *in vitro* », *C. R. H. S. B.*, 8 mai 1920, t. LXXXIII, p. 663.

— « Fonction cholestérinogénique de la rate », *C. R. Académie des Sciences*, 1920, t. CLXX, p. 619.

— « Cholestérine du sang du cœur droit et du cœur gauche. Action cholestérinolytique du poumon », *C. R. H. S. B.*, 4 juin 1921, t. LXXXV p. 6.

— « La fonction cholestérinogénique de la rate », *La Médecine*, septembre 1922, n° 12, p. 907.

— « La fonction cholestérinogénique de la rate », *C. R. Académie des Sciences*, 26 mai 1924, n° 22, t. CLXXVIII, p. 1850.

Alexandrescodersca (C.), **Ciocalteu** (V.) et **Gheorghiu** (C.). — « Signification de la cholestérinémie », *Bulletins et Mém. de la Soc. médic. des hôp. de Bucarest*, juillet 1926, t. VIII, p. 224-226.

Alexandri (C.). — « Quelques recherches sur la cholestérinémie de l'homme dans diverses conditions morbides », *La Riforma Medica, Naples*, 19 novembre 1921, t. XXXV, p. 1095.

Argaud (R.) et **Soula** (L. C.). — « Rapports morphologiques et significations physiologiques de la cholestérinémie », *La Pratique Méd. française*, 1926, p. 401-412.

Artom. — « Contribution à l'étude du métabolisme de la cholestérine. Sur les échanges de cholestérine dans le foie survivant des chiens normaux », *Arch. Int. de Physiologie*, 25 décembre 1922, t. XX, p. 162.

— « Contribution à l'étude du métabolisme de la cholestérine. Sur le bilan de la cholestérine dans le foie survivant de chiens après extirpation du pancréas », *Arch. intern. de Physiologie*, 25 décembre 1932, t. XX, p. 192.

— « Contribution à l'étude dd métabolisme de la cholestérine. Sur les variations comparées de la cholestérine et des acides gras pendant la circulation artificielle ou l'autolyse du foie des

chiens normaux », *Arch. intern. de physiologie*, 1923, t. XXII, fasc. 2, p. 173.

— « Contribution à l'étude du métabolisme du cholestérol. Sur les variations de la cholestérine pendant l'autolyse du foie du chien après extirpation du pancréas », *Arch inter. de Physiologie*, 15 décembre 1923, t. XXII, p. 32.

— « Contribution à l'étude du métabolisme de la cholestérine. Sur les variations de la cholestérine pendant l'autolyse du foie de chiens normaux », *Arch. intern. de Physiologie*, 15 1923, t. XXII, p. 17.

Aschoff. — « Les relations entre le métabolisme du cholestérol et les maladies vasculaires », *Presse médicale*, 8 avril 1933, n° 28.

Ashe (B. I.) et **Bruger** (M.). — « Plasma cholesterol in chronic nephritis », *Americaà journal of the medical sciences*, novembre 1933, t. CLXXXVI, p. 670-678.

Atchely (D. W.) et **Loeb** (R. F.). — « Physical and chimical studies of human blood serum A study of 29 cases of nephritis », *Arch. intern. med. chir.*, 1923, p. 611-615.

Bessière . — *Existe-t'il une rétinite diabétique en l'absence d'altération rénale*, thèse Bordeaux, 1932.

Biscous et **Rouzeaud.** — « A propos du métabolisme du cholestérol », *Revue de médecine*, 1922.

Bloor (W. R.). — « The blood lipoid in nephritis », *Proceeding of the American Soc. of Biologie chemistry*, 1916.

— « The blood lipoïd in nephritis », *American journal of Physiologie*, 1916-1917, t. XLII, p. 586.

— « The blood lipoid in nephritis », *Journal of biological chemistry*, 1917, p. 575-583.

Benilla et **Moya** (A.). — « La valeur seméiologique de la cholestérinémie dans les affectations du corps thyroide », *Presse médicale* 19 décembre 1931, n° 101.

Bergatti (G.). — « Sur la signification biologique de la cholestérine », *Il Policlinico* (*Sez. Medica*), 10 oct. 1925, fasc. 10, t. XXXII.

Bouisset (L.), **Bugnard** t **Soula.** — *American journal of Physiologie*, octobre 1929, t. XC, 2.

Bouisset (L.) et **Soula.** — « Poumon et régulation cholestérinémique », *C. R. H. S. B.*, oct. 1928, t. IXC, p. 1206.

Bronstein. — « Etudes sur le crétinisme et l'hypothyroïdisme dans l'enfance : I. La cholestérinémie », *The journal of the American Medical Association*, 27 mai 1933, C, n° 21'

Bruger (M.) et **Stomach** (I.). — « Diurnal variations of cholesterinœmia », *Journal of Biologie chemistry*, juillet 1932, t. IIIC, p. 23-30

Bugnard. — « Hypercholesterolemie et élimination de la cholestérine après splénectomie », *C. R. H. S. B.*, 1929, t. CI, p. 765.

— « Cholestérol et traversée pulmonaire », *C. R. H. S. B.*, 1929, t. CII, p. 369.

— « A7 sujet de la régulation cholestérolémique dans le poumon », *C. R. H. S. B.*, 1929, t. CII, p. 550.
— *La régulation cholestérolémique*, thèse Toulouse, 1929.
Bugnard et **Soula** (C.). — « Le cholestérol, Son taux et la régulation de sa constance », *Presse Médicale*, 23 septembre 1931, n° 76, p. 1395.
Campbell (J. M. M.). — « Cholesterol in health and disease », *Quaterly Journal of Meäicine,Oxford*, 1924, 25, p. 393, 422.
Castaneda (H.). — « Estudio fisiopatologico de la colesterine », *La chronica medica Lima*, 1917, t. XXIIII, p. 273-282.
Castek (M. R.) et **Schteingart** (M.). — « Relation entre glycémie, azotémie et cholestérolémie », *C. R. N. S. B.*, août 1933, t. CXIV, p. 745,746.
Cervera (L.). — « Sobre un mecanisme endocrino de la colesterinemia », *Ciencia*, 1926, t. I, p. 411-413.
Chauffard, **Laroche** et **Grigaut**. — « Taux de la cholestérine au cours des cardiopathies et des néphrites chroniques », *C. R. H. S. B.*, 21 janvier 1911, t. LXX, p. 108.
— « Nouvelles recherches sur la teneur en cholestérine des capsules surrénales dans les différents états pathologiques », *C. R. H. S. B.*, 1914, t. LXXVI, p. 529.
— « La cholestérinémie à l'état normal et pathologique », *Annales* de *Médecine*, août 1920, p. 69-91.
— « Le cycle de la cholestérine dans l'organisme », *Annales de Mdéecine*, sept. 1920, t. VIII-3, p. 149-172.
— « Les dépôts locaux de cholestérine. Rapports entre la cholestérine fixée et la cholestérine circulante », *Annales de Médecine*, nov. 1920, t. VIII-5.
Chevalier (P.). — « La fonction spl nique », *Presse médicale*, 8 août 1923, n° 63, p. 691.
Codounis (A. D.). — Thèse Athènes, 1929.
Collazo (J.), **Maranon** (G.), **Reda** (E.) et **Torres** (Isabel). — « Les effets de l'extrait de l'écorce de surrénale sur la cholestérinémie » *Endokrinologie*, nov. 1933, t. XIII-3.
Colombies. — *Recherches expérimentales et cliniques sur la cholestérine et son métabolisme*, thèse Toulouse, 1924.
Cordier. — « Hypercholestérinémie dans le mal de Bright », Soc. Méd. des hôp. de Lyon, séance du 9 décembre 1919.
Cordier-Boulud et **Cebrat.** — « L'hypercholestérinémie dans les néphrites chroniques avec hypertension », *Journal d'urologie médicale et chirurgicale*, février 1920, t. II, p. 81-87.
Danyz Michel, (Mme) et **Laskownicki.** — « Variations du taux de la cholestérine dans le sang sous l'action de certains antiseptiques et de certains vaccins °, *C. R. H. S. B.*, juillet 1924, t. LXLI p. 632-634.
Decaux. — « Notions sur le métabolisme de la cholestérine et le traitement des états hypercholestérinémiques », extrait du *Journal de médecine et de chirurgie pratique*, 25 juin 1931, n° 12.

Decourt. — « A propos du métabolisme du cholestérol » *C. R. H. S. B.* 7 janvier 1928.

Defaye. — *Contribution à l'étude clinique de la cholestérinémie*, thèse Bordeaux, 1912.

Demenier (G.). — *Contribution à l'étude des protéines du sérum sanguin*, thèse Bordeaux, 1934.

Denis (W.) et **Hobson** (S.). — « A study of the inorganic constituents of the blood serum in nephritis », *Journal of biological chemistry*, 1933, p. 183, 190.

Dezani. — « Sur la genèse de la cholestérine », *Arch. di farmacologia sperimentale*, mars 1914, t. LX, p. 391.

Dezani et **Cattoretti**. — « Sur la genèse de la cholestérine », *Arch. di farmacologia sperimentale et scienza affini*, 1er janvier 1915, t. XIX, p. 1.

Didry. — *Société de pathologie comparée*, 11 juillet 1933.

Donato. — *Cholestérol et diphtérie*, thèse Paris, 1930, t. XVI.

Ducceschi. — « La cholestérine du sang dans l'intoxication par l'alcool », *Arch. de Fisiol.*, 1915, t. XII, p. 147.

— « La cholestérine du sang dans l'intoxication par l'éther éthylique et le chloroforme », *Archivio di farmacologie sperimentale e scienza affini*, 15 avril 1919, t. XXVII, p. 1263.

Firket (J.) et **Comhaire** (S.). — « Hyperplasies et prétendus blocages réticulo endothéliaux chez des lapins hypercholestérinémiques », *C. R. H. S. B.*, avril 1928, t. XCVIII, p. 1441.

Fishberg (E. H.). — *Journal of Biological chemistry*, 1929, t. LXXXI, p. 205.

Fleming (C. M.). — « Plasma cholesterol in nephritis », *The Lancet*, 27 juin 1931, p. 1390, 1396.

Fox (F. W.). — « L'origine et la destinée du cholestérol dans l'organisme animal », *Proceeding of the Royal Society*, 1925-1926, t. XCVIII, p. 76-92.

Gaal (A. M.). — « Origine du cholestérol et rôle du rein dans la régulation de son métabolisme », *Zeitschrift fur die gesamte experimentelle Medizine*, 1930, t. LXXI, p. 690-695.

Gardner (J. A.) et **Fox** (F. W.). — « On the origin and destiny of cholesterol in the animal organism », *Proceedings of the Royal Society*, 1920, 1921, p. 358-367.

Gastinel et **Jacob**. — « A propos de la cholestérine et des états cholestérinémiques », *Bull. méd.*, 1921, t. XXXV, p. 483.

Gaudissart. — « Hypercholestérinémie et rétinite albuminurique », *Presse médicale*, 9 novembre 1921, n° 90, p. 893.

Gavrila et **Berariu**. — « Le cholestérol sanguin dans les néphrites chroniques », *Arch. des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*, juin 1928, t. XVIII, p. 645-681.

Glaser (F.). — « Les rapports du système nerveux végétatif, de l'hypercholestérinémie et de l'artériosclérose », *Klinische Wochen schrift*, 10 décembre 1927, t. VI, 50.

Goebel (F.). — « Sur les rapports mutuels entre le taux du sucre et celui de la cholestérine du sang », *C. R. H. S. B.*, 1932, t. CIX, p. 259.

Goebel (F.) et **Gnoinski**. — « Le métabolisme de la cholestérine et le système réticulo endothélial », *C. R. H. S. B.*, 1927, t. XCVI, p. 1483.

Grigaut. — *Le cycle de la cholestérinémie*, thèse Paris, 1913, t. XXIII, n° 412.

— « Cholestérol organique dans les états normaux et pathologiques. Utilisation thérapeutique », *Revue médico-chirurgicale des maladies du foie, du pancréas, et de la rate*, juillet-août 1928, p. 304-318.

Heitz. — *Pressa medica argentina*, 11 mai 1925.

Henderson. — « Blood chemistry in nephritis », *Klinische Wochenschrift*, 11 nov. 1928, t. VII, p. 2207-2213.

Henes. — « Valeur pronostique de la cholestérinémie dans la néphrite chronique », *Arch. of Inter. medicine*, 15 avril 1920, t. XXV, n° 4.

Hinton. — « L'épreuve de l'adrénaline et de la détermination du cholestérol dans le diagnostic des cas douteux d'hyperthyroidie », *Presse Médicale*, 18 avril 1931, n° 28.

Kissel. — Thèse Nancy, 1934.

Kolbert et **Finger**. — « Ueber die Beziehungen der Nephritis zum cholesterin Stoffwechsel », *Munchener medizinische Wochens.*, 1918 T., LXV, p. 816.

Koning. — « La cholestérine du sang dans des maladies diverses », *Neederlandsch. tijdschrift voor geneeskunde*, P. T., 2, 1922, p. 540-545.

Lambin et **Steenhoudt**. — « Influence de l'excitation du système nerveux endothélial sur l'hypercholestérinémie alimentaire », *C. R. H. S. B.*, 1932, T. CXI, p. 1088.

Laroche. — « La cholestérinémie », *Journal de médecine pratique de Paris*, 1922, t. XCIII, p. 12-25.

— « Capsules surrénales et cholestérine », *Rev. franc. d'endocrinologie*, juillet 1923, t. I, n° 3, p. 185.

— « Les variations de la cholestérinémie chez les thyroïdiens », *Presse médicale*, 1929, n° 17, p. 268.

Laskowniki. — « De l'augmentation du taux de la cholestérine dans le sang sous l'influence d'agents divers et son rapport avec les défenses de l'organisme », *Polska Gazeta Lekarska*, 13 décembre 1925, t. IV, n° 50.

Lavergne (de) et **Œissel**. — « Interprétation des variations de la cholestérinémie au cours des affections aigues », *Presse médicale*, 10 mars 1934, t. XLII, p. 393-395.

Lemaire. — *A propos du métabolisme du cholestérol*, thèse Paris, 1928.

Lereboullet-David et **Donato**. — « Blood cholesterol quantitative

variations in diphteria », *Bull. soc. de Pediatrie de Paris*, 20 mars 1928, t. XXVI, p. 163-168.

Leuret et **Dutrenit**. — *Le cholestérol*, étude physiologique, clinique-pathologique, 1934, J. B. Baillère et Fils, Paris, éditeurs.

Leuret et **Traissac**. — « Evolution parallèle de la formule leucocytaire et dela cholestérolémie dans l'intoxication expérimentale des chiens par la toxine diphtérique », *C. R. H. S. B.*, 27 mai 1932, t. CX, p. 200 à 202.

Levy (M.) et **Levy** (E.). — « Le traitement de l'hypercholestérolémie par la thyroxine », *Presse Médicale*, 13 février 1932, n° 13.

Lifschutz. — « Destinée du cholestérol dans l'organisme animal », *Arch. de Pharmacie*, juin 1927, t. CCLXV, p. 450-455.

Loeper et **Lemaire**. — « A propos du métabolisme du cholestreol », *C. R. H. S. B.*, 14 janvier 1928.

Malczynski (St) et **Lankosz**. — « L'extirpation de la rate et le taux du cholestérol dans le sang après irradiation par les rayons Infra rouges », *C. R. H. S. B.*, 1933, t. CXIV, p. 352.

Maiolo. — « La colesterina del sangue umano in diversi stati morbosi» *Folia medica*, n° 22-26, 1920, p. 505-606, 705, 729.

Malerba. — « Il tasso colesterinico del sicro di sangue in varie forme morbose, *La reforma medica*, 1921, p. 602-605.

Marie. — « Précipitation de toxine par la cholestérine », *C. R. H. S. B.* 11 juin 1921, t. LXXXIII.

— « Recherches sur la cholesterinemie, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1923, t. XXXVII, p. 921-931.

Mauriac. — « Effet de la saignée sur la cholestérolémie du lapin », *C. R. H. S. B.*, 1912, t. LXXIII, p. 675.

— « Les variations de la cholestérolémie et leur signification «, *Liége médical*, 2-9 septembre 1934, n° 36-37.

Mauriac, **Broustet** et **Traissac**. — « Action de l'insuline sur la cholestérolémie des lapins néphrétiques », Communication à l'Acad. de Médecine, 29 novembre 1932.

Mauriac et **Servantie**. — « Production expérimentale de l'hypercholestérolémie chez le lapin en état de néphrite chronique à l'urane », *C. R. H. S. B.*, 1933, t. CXIV, p. 1105-1108.

Mauriac, **Servantie** et **Demenier**. — « Variations du rapport sérine-globuline chez des lapins en hypercholestérolémie », *C. R. H. S. B.*, 1934, t. CXV, p. 177-178.

Maxwell. — « Blood cholesterol in nephritis », *Quaterly journal of medicine*, janvier 1928, XXI, p. 297-324.

— « Further note on plasma cholesterin in nephritis », *Quaterly journal of medicin*, janvier 1934, p. 79-86.

Minovici. — « Etude chimique et physiologique du cholestérol », *Bull. de la Soc. de Chimie biologique*, déc 1927, p. 1129-1146.

Montignie. — « Contribution à l'étude de la cholestérine », *Bull. de la Soc. chimique de France*, 1926, t. XXXIX, XL, p. 1275.

Mueller — « Experimental sutdies on the cholesterol metabolism »,

Proceedings of the N-Mork pathological soc., 1916, p. 150-157.

Mulon et **Porak**. — « Excretion de la cholesterine dans le sang par les capsules surrénales », *C. R. H. S. B.*, 25 juillet 1914, p. 406-408.

Murphy. — « Chronic nephritis with and without edema; study of cholesterol in these conditions », *Journal of clinical investigations*, déc. 1927, t. V, p. 63-69.

Myers. — « Chemical changes in the blood in nephritis », *Proceedings of the New-York pathological Soc.*, 1921, p. 25-29.

Page et **Menschicke**. — « Destruction of cholesterol by animal organism », *Journal of biological chemistry*, août 1932, t. XCVII p. 359-368.

Paillard. —« Les excès de cholestérine en pathologie», *Journal medical francais*, mars 1929.

Parhon et **Derevici**. — « Action de la saignée et d'une injection unique de parathormone de Collip sur la calcémie, la glycémie et la cholestérolémie des animaux normaux, thyroïdes ou hyperthyroïdes », *C. R. H. S. B.*, 1930, t. CIX, p. 437-441.

Parhon et **Jernhawerus**. — « Fonction cholesterogenese-thyroïde», *C. R. H. S. B.*, 28 mars 1932, t. II, 1931-p. 401.

Pasteur, Valery, Radot. — « Conceptions modernes de la néphrite », *La semaine des h°pitaux*, 15 octobre 1931, t. VII, p. 601-612.

Paulian, Bristriaceano et **Lazaresco**. — « Recherches sur les variations du cholestérol du sérum sanguin sous l'action générale des rayons infra-rouges », *Miscarea Medicala Romana*, mai-juin 1933, t. VI, p. 5-6.

Pilatré et **Jacquin**. — « La signification actuelle des variations de la cholestérine dans le sang », *Medical Press London*, 1926, t. CXXXI N. S. p. 500.

Porak. — « Corrélation de la cholestérinémie et du pronostic dans certaines conditions cliniques et expérimentales », *C. R. H. S.B*, février 1919, t. LXXXII, p. 123.

Porak et **Quinquaud**. — « Teneur du sant veineux surrénal en cholestérine dans diverses conditions expérimentales », *C. R. H. S. B.*, 18 juillet 1914, t. LXXVII, p. 368-370.

Posse. — « Variations de la cholestérine dans divers états morbides », *Ann. Fac. med. de Montevideo*, juillet-août 1918, t. III, p. 394.

Prevel. — « La cholestérinémie au point de vue médical », *Vie Médicale*, mai 1924, t. V, p. 855-858.

Puxceddu et **Leoni**. — « Lipémie et cholestérinémie chez les hypertendus », *La clinica medica italia*, avril 1933, t. CLXIV, 4.

Rathery, Doubrow et **Derot**. — « Fixation pathologique du cholestérol dans les reins, dans les néphrites subaigues », *C. R. H. S. B.*, 25 février 1933, p. 654-655.

Réale. — « Physio pathologie de la cholestérine », *Il Morgagni*, 1924, t. LXVI, p. 289-297.

Remond, Colombies et **Bernardbeig.** — « Recherches sur le métabolisme de la cholestérine », *C. R. H. S. B.*, 12 avril 1924, t. XC, p. 1029.

— « Recherches sru le métabolisme de la cholestérine », *C. R. H. S. B.*, 31 mai 1934, t. XC, p. 1455.

Remond, Colombies et **Tregant.** — « Recherches sur le métabolisme de la cholestérine », *C, R. H. S. B.*, 24 mai 1924, t. XC, p. 1385.

Richard et **Roesh.** — « Du taux de la cholestérine chez 80 hypertendus », *Bull. Académie de médecine*, 30 mars 1926.

Rondecs et **Knudson.** — « Etude sur le cholestérol. Synthèse du cholestérol dans le corps de l'animal », *Journal de chimie biologique de Baltimore*, 1925, p. 459-466.

Schœnheimer. — « Spécificité de la résorption de la cholestérine et sa signification biologique », *Klinische Wochenschrift*, 22 oct. 1932, t. X, 43, p. 1793.

— « Trouble de l'élimination du cholestérol. Etude de l'hypercholest.rolémie », *Zeitschrift fur Klinische Medizin*, 1933, t. CXXIII, p. 749-763.

Schœnheimer et **Breusch.** — « Synthèse et destruction du cholestérol dans l'organisme », *Journal of Biological chemistry*, décembre 1933, t. CIII, p. 439-448.

Seu. — « La cholestérinémie chez l'homme après splénectomie », *Il Policlinico* (*Sez. chirurgica*) : 15 juillet 1926, t. XXXIII-7.

Sisto. — « Recherches sur la cholestérine », *Revista ospedaliera*, 15 oct. 1920, t. X, n° 19.

— « Recherches sur la cholestérine dans les maladies des reins et des vaisseaux », *Giornale de Clinica medica*, 10 avril 1921, t. II, 6.

Sokolov. — « Contribution à l'étude de l'origine de la cholestérine », *Vratchebnoie Delo*, 15 août 1923, t. VI, p. 13-15.

Traissac. — *Contribution à l'étude de la pathologie des néphrites. L'intoxication expérimentale par le nitrate d'urane*, thèse Bordeaux, 1933.

— « Lésion du foie dans la néphrite par intoxication du lapin par le nitrate d'urane », *C. R. H. S. B.*, mars 1933, t. CXII, p. 875-876.

Vedel, Widal et **Fayot.** — « Œdème irréductible dans une néphrite hydropigène avec cholestérinémie », *Arch. Soc. des Sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, juin 1928, p. 289-294.

Wacker et **Haeck.** — « Recherches chimiques et morphologiques sur le rôle de la cholestérine dans l'organisme », *Arch. expérim. path. and Pharmacol.*, 1913, t. LXXIV, p. 416 et 450.

Widal, Weill, Laudat. — « Lipémie des brightiques, rapports avec l'azotémie et la cholestérolémie dans la rétinite des brightiques », *Semaine médicale*, 6 novembre 1912, p. 531.

Yamakoshi. — « Quality of cholesterin in the blood », *Bull. of the Naval medical Ass. of Japan*, 1919, t. XXII.